

## Simposio: “Uso medicinal del Cannabis: Retos y perspectivas”

### Cannabis: De la Neurobiología y la dependencia al uso medicinal ¿Una nueva panacea?

AN Dr. Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El cannabis ha sido empleado por la humanidad para fines rituales, recreación y ocasionalmente para tratar algunas enfermedades tanto en oriente como recientemente en occidente. En la segunda mitad del siglo XX se descubrieron los principales fitocannabinoides THC y CBD, los receptores cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Se revisan los aspectos farmacológicos de los fitocannabinoides y endocannabinoides anandamida y 2AG, y la clasificación y farmacología de los receptores cannabinoides CB1, CB2 y no CB1 no CB2. Los medicamentos autorizados derivados del cannabis a nivel internacional incluyen extractos que contienen los cannabinoides  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC natural o sintético: dronabinol, nabilona), Cannabidiol (CBD, el aceite de cannabis) o una mezcla farmacéutica de ambos (Nabiximols). Se revisan los cannabinoides presentes en los medicamentos farmacéuticos disponibles y. Se revisan las aplicaciones de los principales cannabinoides en medicina que cuentan con respaldo de la medicina basada en evidencias: dolor neuropático en enfermedad crónica terminal, náuseas y vómitos

intratables post quimioterapia del cáncer, espasticidad en esclerosis múltiple y convulsiones refractarias en niños con síndrome de Dravet o Lennox-Gastaud. El uso medicinal de derivados de cannabis en el Perú excluye el uso combustionado o fumado (recreativo).

**Palabras clave:** Cannabis medicinal, THC, CBD, cannabinoides, receptores cannabinoides, farmacología, convulsiones refractarias, espasticidad, dolor, emesis intratable

#### ABSTRACT

Cannabis has been used by humanity for ritual, recreational and occasional purposes to treat some diseases both in the east and recently in the west. In the second half of the 20th century, the main phytocannabinoids THC and CBD, cannabinoid receptors and the endocannabinoid system were discovered. Pharmacological aspects of phytocannabinoids and endocannabinoids anandamide and 2AG, and classification and pharmacology of CB1, CB2 and non-CB1 non CB2 cannabinoid receptors are reviewed. Internationally approved cannabis-

<sup>1</sup> Académico de Número, Academia Nacional de Medicina. Médico cirujano, Doctor en Farmacología, Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Jefe del Área de Investigaciones, CEDRO, Lima, Perú. azavale@gmail.com

derived medicinal products include extracts containing the cannabinoids  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (natural or synthetic THC: dronabinol, nabilone), Cannabidiol (CBD, cannabis oil) or a pharmaceutical mixture of both (Nabiximols). It reviews the cannabinoids present in available pharmaceutical drugs and. It reviews the applications of the main cannabinoids in medicine that are supported by evidence-based medicine:

neuropathic pain in chronic terminal disease, intractable nausea and vomiting after cancer chemotherapy, spasticity in multiple sclerosis and refractory convulsions in children with Dravet or Lennox-Gastaud syndrome. Medicinal use of cannabis derivatives in Peru excludes combustionated or smoked (recreational) use.

**keywords:** Cannabis medicinal, THC, CBD, cannabinoids, cannabinoid receptors, pharmacology, refractory convulsions, spasticity, pain, intractable vomiting post chemotherapy

## 1. Introducción.

La Cannabis sativa recibe diferentes denominaciones: Marihuana, y popularmente "cannabis". Otros autores utilizan la denominación "cáñamo" para referirse a otra subespecie de la planta la Cannabis indica. (1) Por otro lado, marihuana, es un término genérico utilizado para denominar a especies como Cannabis sativa, Cannabis indica y otras con propiedades psicoactivas (2). Antes nos referíamos a Cannabis como el género de la planta, ahora se ha popularizado el nombre cannabis, para tratar de evitar decir marihuana, aunque en realidad se refieren a la misma planta.

El uso medicinal del cannabis, implica el uso de la planta de marihuana (usualmente no regulado), extractos crudos o componentes específicos del cannabis (cannabinoides) o sus derivados sintéticos en diversas presentaciones, con la finalidad de aliviar un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el dolor crónico neuropático, náuseas y vómitos post quimioterapia del cáncer o disminuir la espasticidad en la esclerosis múltiple. Los dos cannabinoides de la planta de la marihuana de interés para uso medicinal son el THC y el CBD. (3)

El uso recreacional del cannabis consiste en el consumo de la planta con la intención de obtener sensaciones

placenteras. En la mayoría de los casos se utiliza por vía fumada (o combustionada) en cigarrillos, puros o mezclados con tabaco. En este caso la finalidad no es médica ni terapéutica (4). Los datos epidemiológicos de consumo reportados en el país muestran principalmente este tipo de uso en la población. (5) (6)

## 2. Aspectos históricos del uso del Cannabis.

La utilización del Cannabis ha variado según la cultura que lo utilizó o aun lo emplea. Incluye desde la producción de cuerdas, el uso religioso ritual, hasta el uso medicinal o recreativo adictivo. El uso registrado del cannabis como medicina en códices de la China antigua se remonta al año 2727 a.c. (7) En el libro de Pen Tsao Ching se hace referencia a su uso para aliviar dolores reumáticos, catarro intestinal, trastornos del sistema reproductor femenino y paludismo. Hua To, fundador de la cirugía en China (110 al 207 D.C.), utilizaba un compuesto de esta planta, mezclado con vino, para así anestesiarse a los pacientes durante las operaciones quirúrgicas(8). En las culturas india, persa, romana y otras se empleó cannabis para aliviar diversas dolencias como el síndrome premenstrual, la gota y el reumatismo, el dolor y la malaria y las convulsiones. Uno de los médicos ilustres de la antigüedad, Avicena (980-1037) mencionó el cannabis en su compendio El canon de la medicina. El cannabis también ha sido usado en Grecia y otras culturas en diferentes épocas para la confección de prendas de vestir y la fabricación de sogas de cáñamo, esto ha dado sobre todo en oriente un uso por un tiempo prolongado. (9)

La planta del Cannabis llega a América hacia la mitad del siglo XVII, traída por los españoles, quienes la emplearon en la fabricación de aparejos, y no es utilizada por todas estas regiones como sustancia psicoactiva hasta la mitad del siglo XIX. Su uso se popularizó en los años 60, y desde esa fecha su consumo ha ido en aumento, habiéndose independizado de su utilización con fines religiosos (7). A mediados del siglo XIX el Cannabis se empieza a utilizar en la medicina occidental, popularizándose su empleo para el tratamiento del tétano y enfermedades convulsivas (10). En la primera década del siglo XX su uso médico decreció debido a las dificultades para obtener resultados consistentes a partir de lotes de plantas con diferente concentración de sus distintos componentes. (11).

A principios del siglo XX, se regula el uso de drogas que causaban adicción (opio y cocaína). en los Estados Unidos de Norteamérica. La marihuana continuó utilizándose en medicina en este país, hasta la aprobación en 1937 de la Marihuana Tax Act, una ley que grababa el comercio de la marihuana con un impuesto especial y grababa las recetas médicas de cannabis, la venta del cannabis en las farmacias y los sitios de producción. (11). La posesión o transferencia de marihuana se volvió ilegal en Estados Unidos bajo la ley federal, excluyendo el uso médico e industrial, que era grabado con el impuesto. Esta ley encareció el uso del cannabis medicinal y la hizo difícil de obtener. (9)

La Marihuana Tax Act estuvo vigente en los Estados Unidos hasta 1970. (12). En este período, otros países del mundo adoptan políticas restrictivas similares.

El Cannabis se incluyó en 1851 en la tercera edición de la Farmacopea Americana y permaneció en esta obra de referencia hasta la edición 11 siendo eliminada en su 12a edición en 1942. (9)

La Convención Única de Estupefacientes de las Naciones Unidas de 1961 estableció acuerdos de control de drogas, reconociendo que el uso médico de estupefacientes es indispensable para mitigar el dolor y que deben adoptarse las medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de estupefacientes con tal fin. Las leyes de cannabis medicinal han tenido la finalidad de despenalizar el uso, posesión y cultivo de marihuana medicinal y buscan proveer inmunidad de persecución a los médicos que la recomiendan a sus pacientes. No obstante, el THC se encuentra clasificado como droga ilícita del Esquema I de dicha convención, lo cual ha limitado su uso medicinal y ha incentivado a grupos de pacientes y médicos a presionar a los gobiernos para aprobar su uso en el dolor crónico y otras condiciones. Se ha generado debate entre gobiernos y agentes reguladores por un lado y médicos y pacientes por el otro (13) (9)

En 1970 se aprobó en los estados Unidos la Ley de las Sustancias controladas, que estableció cinco categorías para la clasificación individual de cada uno de los medicamentos dependiendo de su utilidad médica y el potencial de abuso e incluyó a la marihuana, lo que llevó a la disminución de su uso, la prohibición de la comercialización y casi el abandono desde el punto de

vista formal en estados unidos del uso del cannabis. (9)

En ese momento no se conocía cuáles eran los principios activos del cannabis ni se conocía la existencia de los receptores cannabinoides. La identificación de la estructura química de los componentes del cannabis y la posibilidad de aislar sus metabolitos bioactivos se desarrolló en las últimas décadas del siglo XX con la descripción de los receptores cannabinoides, iniciándose una nueva fase de investigación acerca de la efectividad y seguridad de su uso médico. (11)

### **3. Neurobiología: Los cannabinoides endógenos y exógenos, y el sistema endocannabinoide.**

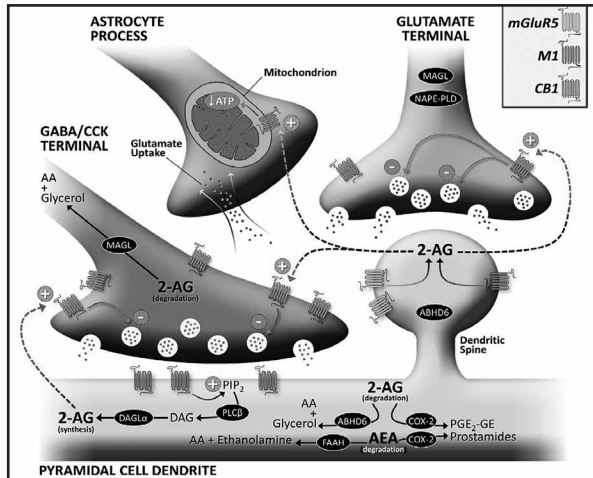
El término fitocannabinoide se aplica a los componentes naturales de la planta y endocannabinoide para los compuestos sintetizados en el interior de células animales, que constituyen los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides. Los agonistas sintéticos de estos receptores se han clasificado según su grado de parentesco con los fitocannabinoides (14).

Durante los años 90 se investigó el mecanismo de acción de la marihuana mediante su metabolito activo, delta-9 THC. Se descubrió la existencia de un sistema cannabinoide endógeno, cuyos receptores han sido bien identificados (los CB1 y CB2). En forma reciente, se ha descrito un tercer receptor. (7)

El sistema endocannabinoide es un sistema endógeno neuromodulador que incluye los endocannabinoides: N-araquidonoiletanolamida (anandamida) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), y los receptores cannabinoides (CB1 y CB2), y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides (15) (16)

En la figura 1 se muestra la localización del sistema endocannabinoide en la sinapsis neuronal cortical cerebral. La figura muestra la interacción de las dendritas de las células piramidales cerebrales donde se produce el endocannabinoide 1 acil glicerol (2-AG) localmente, el que es liberado por esta célula y actúa en los receptores CB1 de neuronas excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (gabaérgicas). El 2-AG activa los receptores CB1 en las terminaciones de neuronas glutamatérgicas provocando inhibición de la liberación del neurotransmisor excitatorio Glutamato en la corteza

cerebral, y del neurotransmisor inhibitorio GABA en las terminaciones GABA/CCK. Adicionalmente existen receptores CB1 en la membrana de las mitocondrias de las células astrocitarias (14).



**Figura 1.** Sistema endocannabinoide en la corteza cerebral.

Fuente (21): Lu H-C, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516–25

### 3.1 Cannabinoides endógenos

Los dos principales cannabinoides endógenos (endocannabinoides) son la anandamida y el 2-AG que se caracterizan por tener una estructura química muy diferente a la del THC y carecen de sus propiedades psicotrópicas (17). Otros endocannabinoides incluyen al éter noladin, virodamina, y el N-araquidonoil dopamina (NADA) (14). Los precursores de los endocannabinoides anandamida y 2-AG están presentes en la membrana celular. Los endocannabinoides son liberados a demanda a partir de los lípidos de la membrana celular utilizando uno o dos pasos enzimáticos rápidos mediados por la activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR) o por despolarización. Los endocannabinoides producidos son liberados al espacio extracelular. A diferencia de los neurotransmisores clásicos que son almacenados en vesículas sinápticas, los endocannabinoides son producidos in situ de novo y liberados rápidamente (15).

El 2-AG es un agonista de alta eficacia de los receptores CB1 y CB2. La anandamida en cambio es un agonista de baja eficacia en el receptor CB1 y un agonista de muy baja eficacia sobre el receptor CB2 (15). La anandamida activa canales TRP y en particular TRP1. La anandamida también activa receptores PPAR alfa y PPAR gamma, con efectos importantes en la transcripción génica (14).

En la figura 2 se muestran las estructuras químicas de la anandamida, 2-AG, CBD y los ligandos sintéticos empleados para identificar a los receptores no-CB1 y no-CB2 (18).

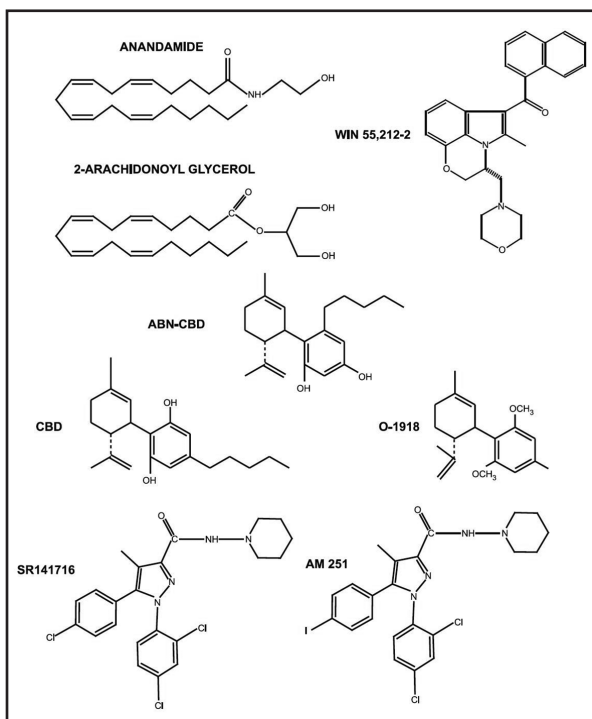
### 3.2. Los cannabinoides exógenos: Fitocannabinoides y derivados sintéticos

En los últimos 50 años se ha identificado en el cannabis más de 60 cannabinoides, moléculas del grupo de los terpenos, siendo los principales el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC o THC),  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN).

Los cannabinoides más importantes por su utilidad en medicina son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) (el más abundante y responsable de los efectos psicoactivos de esta planta) y el Cannabidiol (CBD), el segundo en abundancia (19)

El THC fue aislado y su estructura elucidada en 1964 (20) El THC es el principal fitocannabinoide responsable de los efectos psicotrópicos adictivos de la cannabis y produce efectos biológicos a través de sus interacciones con los receptores cannabinoides principalmente CB1 y en menor grado CB2 (15).

En contraste el cannabidiol (CBD) un compuesto identificado a fines de la década de 1930, sin embargo, su estructura se elucidó recién en 1963. (20). El CBD no produce efectos adictivos, y tiene escasa actividad sobre los receptores CB1 y CB2. (21) (22). En las dos décadas pasadas, Se ha reportado que el CBD es un potente agente anti inflamatorio, que atenúa los efectos deletéreos producidos por el THC sobre la memoria (22)



**Figura 1.** Estructura química de los endocannabinoides anandamida y 2-arachidonoil glicerol (2-AG) y los ligandos sintéticos usados para la caracterización de los receptores cannabinoides no-CB1 y no-CB2.

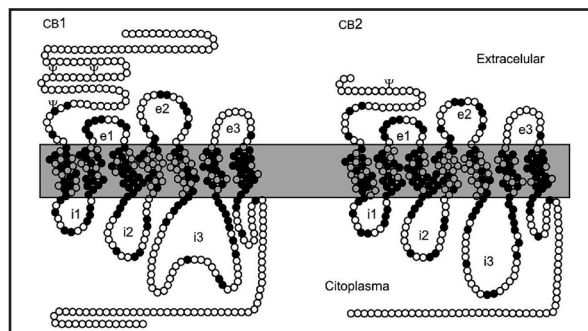
Fuente (24): Begg M, Pacher P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo FM, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther.* 2005;106(2):133–45.

Otros cannabinoides presentes en la planta son el cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabigerol (CBG), cannabigeron monometil éter (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitrilol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano, que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de Cannabis sativa estudiada. El ácido cannabidiólico, que tiene actividad antibiótica, es un constituyente importante del cáñamo del tipo fibra (17). Los cannabinoides se han dividido en diez subclases o tipos principales químicos de los cuales los más abundantes son los de los tipos CBG, CBC, CBD, THC y CBN (14).

#### 4. Los receptores cannabinoides

Los efectos de los endocannabinoides son mediados principalmente por los receptores CB1 y CB2 junto con otros receptores como los receptores proliferadores de peroxisomas activados (PPARs) y los receptores de

tipo canal iónico de potencial activado transitoriamente (TRP) (15). (23). En la figura 2 se muestra la estructura del receptor CB1 y CB2 respectivamente. Ambos son receptores metabotrópicos acoplados a Proteína G. (24)



**Figura 2.** Representación esquemática de los receptores CB1 y CB2. Los receptores tienen siete segmentos transmembrana que caracterizan a los receptores acoplados a Proteína G.

Fuente (27): Rodríguez U, Carrillo E, Soto E. *Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. Elementos.* 2005;60(12):3.

#### 4.1. El receptor CB1

El receptor CB1 fue caracterizado por Devane et al. en 1988 y la estructura molecular del receptor fue identificada en ratas en 1990 por Matsuda et al., y en el ser humano en 1991 por Gerard et al. (25). El receptor tiene de 472 a 473 aminoácidos y es del tipo de receptores acoplados a proteína Gi/o. Se expresa preferentemente en células neuronales del cerebro de mamíferos. Se ha identificado el gen codificador: CNR1 en el cromosoma humano 6 (6q15), (26) Se ha planteado la existencia de una variante de receptor CB1 denominada CB1(b) en cerebro de ratones. El sistema efector acoplado al receptor CB1. El receptor CB1 tiene como sistema efector canales iónicos de calcio (tipos N y P/Q) y de potasio (25).

Los receptores más abundantes en el SNC son los receptores CB1, y tienen a los canales de calcio y potasio como sistema efector (15). Los receptores CB1 participan en la neurotransmisión con GABA y Glutamato y son detectados en neuronas GABAérgicas y Glutamatérgicas. Los receptores CB1 se encuentran preferentemente ubicados a nivel presináptico en neuronas del sistema nervioso central y periférico. Su ubicación facilita la inhibición de las neuronas la que es una función importante del sistema endocannabinoide. (22). Se ha reportado la existencia de polimorfismo genético para el receptor CB1, y se cuenta con varios

modelos de ratones con genes Knockout para el receptor CB1. (27).

Los receptores CB1, si bien son abundantes en el SNC, no están distribuidos uniformemente; se los encuentra particularmente en la corteza cerebral, los ganglios basales, el núcleo caudado-putamen, la sustancia nigra pars reticulata, el globo pálido, el cerebelo y el hipocampo. (15). (24).

Hay muchos receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores. De ésta manera, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso contra la sobreactivación o la sobreinhibición provocada por los neurotransmisores (14). Los receptores CB1 también están presentes en los terminales axónicos y segmentos axónicos preterminales (figura 1) (15). (24)

A nivel periférico, los receptores CB1 se encuentran en células del endotelio vascular, células del músculo liso, células hematopoyéticas y células testiculares, glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. (28) (14).

Los receptores CB1 se hallan en abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja, la ausencia de efectos respiratorios importantes agudos relacionadas con el consumo de cannabis. El tronco cerebral, entre otras funciones, controla la respiración y la circulación (14).

#### 4.2. El receptor CB2

El receptor CB2 fue aislado en 1993 por Munro et al.,. El receptor CB2 es también del grupo de receptores de membrana acoplados a proteína Gi/o, y tiene una homología estructural del 44% con los receptores CB. Se ha identificado el gen codificador: CNR2 en el cromosoma humano 1 (1p36). (29) Este receptor se distribuye preferentemente fuera del sistema nervioso central (SNC), particularmente en el sistema inmune, y los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides se atribuyen a su interacción con estos receptores, y

también en el sistema nervioso central particularmente en neuronas de la microglía.

Los receptores CB2 son menos abundantes en el cerebro que los receptores CB1. Los receptores CB2 se asocian a canales iónicos de potencial transitorio, y receptores activadores de la proliferación de peroxisomas que también son activados por algunos cannabinoides (15).

En situaciones patológicas la expresión del receptor CB2 puede aumentar en otros tejidos. (22) Este receptor no tiene como sistema efector a los canales iónicos de calcio o potasio encontrados para el receptor CB1 (25).

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en células del sistema inmunológico (linfocitos B, linfocitos T y monocitos, macrófagos, neutrófilos, células natural killer), amígdalas y, en menor grado, en nódulos linfáticos y en el bazo. En el sistema nervioso central se encuentran expresados en mucha menor cantidad comparados con los receptores CB1. Estos receptores se encuentran principalmente en la microglía y elementos vasculares. El receptor CB2 parece ser altamente inducible, con un incremento de cien veces después de la injuria tisular o durante la inflamación. El receptor CB2 se encuentra también en células del sistema inmune y en los monocitos (30) (15) (24)

Los agonistas del receptor CB2 no causan efectos psicotrópicos (14). En la figura 2 se muestra la representación esquemática de los receptores CB1 y CB2

#### 4.3. Los Receptores No CB1 y No CB2

En la actualidad de cuenta con evidencia farmacológica acerca de la existencia de otros receptores cannabinoides no CB1 y no CB2 (18) (31) (32). Un candidato es el receptor huérfano GPR55 (14), el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) y los receptores proliferadores de peroxisomas (PPAR)  $\alpha$  y  $\gamma$ . (19). Console-Bram propuso en 2012, las bases revisadas de la nomenclatura de los receptores cannabinoides.

Pertwee publicó en 2010 una extensa revisión de la International Union of Basic and Clinical Pharmacology acerca de los receptores cannabinoides CB1 y CB2. (33)

Alexander reportó la guía de La IUPHAR sobre receptores acoplados a proteínas G, que actualiza la información disponible de los receptores CB1 y CB2, e

incorpora a los receptores huérfanos GRP 18, GRP55 y GRP 119 como receptores cannabinoides. (34), previamente reportados por Brown en 2007: GPR55, GPR119 (35), y por Morales y col en 2017: GPR3, GPR6 y GPR 12 (36)

El receptor GPR55 aislado y clonado en 1999, es un receptor proteico metabotrópico de 319 aminoácidos, conocido como receptor huérfano por desconocerse su agonista, localizado tanto en el sistema nervioso central como en tejidos periféricos, principalmente en las glándulas adrenales, bazo, hígado, tracto gastrointestinal, y a nivel óseo y vascular; y está implicado en numerosas funciones fisiológicas, incluyendo el control del dolor. El GPR55 es activado por el THC, y el análogo sintético CP55940. El CBD es antagonista del GPR55. (19).

El receptor de potencial transitorio V1 o TRPV1 un canal iónico de receptores de potencial transitorio, que cuenta con 6 dominios transmembrana. Se localiza en el sistema nervioso y está implicado en el control y la percepción del dolor. Este receptor es activado por estímulos térmicos, y sustancias como la capsaicina y mediadores lipídicos entre los que se encuentran algunos cannabinoides, como el Cannabidiol y el Cannabigerol (19).

Los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPRA) son una familia de receptores nucleares que presenta tres isoformas:  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ . Juegan un papel esencial en la regulación del metabolismo lipídico, la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la inflamación. Algunos endocannabinoides se ligan a este receptor (Ej: AEA, 2-AG y la oleoanandamida), y los fitocannabinoides THC (34) y CBD (19)

El efecto anticonvulsivante del CBD en convulsión refractaria por síndromes de Dravet o Lennox-Gastaut estaría asociado a la activación de receptores cannabinoides No A, No B que actuarían como bombas de expulsión de sodio. (19).

#### 4.4. Ligandos de los receptores cannabinoides

Los ligandos de receptores cannabinoides son clasificados por la IUPHAR en cuatro grupos (37):

- Cannabinoides clásicos (p.e.:  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, 11-hydroxy- $\Delta^8$ -THC-dimethylheptyl, Cannabidiol y HU-210).

- Cannabinoides no clásicos (CP47497, CP55940, CP55244).
- Aminoalkylindoles (S-(-)-enantiomero WIN55212-3, JWH-015).
- Eicosanoides (anandamida, homo- $\gamma$ -linolenylethanolamide, docosatetraenylethanolamide, 2-AG, éter noladin).

Los ligandos antagonistas de receptores cannabinoides/agonistas inversos:

- Diarylpyrazoles (SR141716A, un potente ligando selectivo CB1, SR144528, un potente ligando CB2).
- Otras series químicas (benzofurano sustituido LY320135, aminoalkilindol 6-iodopravadoline (AM630)).

#### 4.5. Los efectos de los cannabinoides

Entre los principales efectos asociados al consumo agudo de cannabinoides destacan las acciones sobre la esfera cognitiva y psicológica, incluyendo una marcada sensación de euforia, relajación y sedación, además de efectos analgésicos, antieméticos, acciones sobre la actividad muscular, efectos cardiovasculares, neuroendocrinos, inmunomoduladores y antálgicos entre otros (38).

La interacción de los cannabinoides con sus receptores de tipo metabotrópico (acoplados a proteína G) desencadena una cascada de segundos mensajeros. Inicialmente la activación del receptor de membrana activa a una proteína G acoplada al receptor, la que se disocia en sus subunidades, y a través de la subunidad  $\alpha$ , modula la actividad de la adenilato ciclasa, la que regula los niveles de Adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intracelular. El incremento de AMPC modula la actividad de la proteína quinasa A (PKA). Finalmente, la activación de cinasas lleva a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo canales iónicos, proteínas de vesículas sinápticas, enzimas citoplasmáticas y proteínas que regulan la transcripción genética cuya permanencia en el núcleo de diferentes neuronas se asocia a neuroadaptación y dependencia (24)

En estudios preclínicos se ha mostrado una interacción farmacocinética entre el CBD y el THC y sus metabolitos en el cerebro de ratón. El CBD es un inhibidor del

citocromo CYP3A hepático en humanos y CYP2C9 en ratón. Este resultado aumentaría la permanencia del THC en el organismo, lo que implica que el CBD, que no tiene actividad psicotrópica por sí mismo, podría potenciar la actividad psicotrópica producida por el THC(17)

Los efectos generales de los cannabinoides han sido reseñados por Kumar et al. (39) y se muestran en la Tabla 1

El cannabinoide con efecto psicoactivo más potente es el Δ9-THC, muy soluble en lípidos, que hace que esta droga y sus derivados permanezcan varias semanas en el cuerpo. El Δ8-THC tiene baja concentración en las plantas, tiene un perfil farmacológico similar al Δ9-THC, aunque es menos potente. El cannabinal (CBN) tiene efecto psicoactivo, aunque con una potencia diez veces menor que el THC. Tiene mayor afinidad por el receptor CB2 que por el CB1 (17).

<b>Tabla 1. Efectos de los cannabinoides</b>	
<b>Sistema Nervioso Central (SNC)</b>	
Efectos psicológicos	Euforia, disforia, ansiedad, despersonalización, agravamiento de estados psicóticos,
Efectos en la percepción	Percepción sensorial aumentada, distorsión en el sentido del tiempo y espacio, alteraciones perceptuales, alucinaciones
Efectos sedativos	Depresión del SNC, somnolencia, sueño, efecto aditivo al de otros depresores
Efectos en la cognición y desempeño psicomotor	Fragmentación de pensamientos, nublamiento mental, alteraciones de la memoria, deterioro global del desempeño
Efectos en la función motora	Incremento de la actividad motora seguido de inercia y descoordinación, ataxia, disartria, tremor, debilidad, espasmos musculares
Efectos Analgésicos	Similares a la codeína en eficacia
Efectos antieméticos	En dosis agudas (efecto se revierte en dosis mayores o en uso crónico), incremento del apetito
Tolerancia	A la mayoría de efectos somáticos y conductuales con el uso crónico
Abstinencia, síndrome de dependencia	Poco frecuente, pero se ha producido experimentalmente luego de intoxicaciones prolongadas
<b>Sistema cardiorrespiratorio</b>	
Frecuencia cardíaca	Taquicardia en dosis agudas y bradicardia con el uso crónico
Circulación periférica	Vasodilatación, inyección conjuntival, hipotensión postural
Gasto cardíaco	Incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno por el miocardio
Flujo sanguíneo cerebral	Incremento en dosis agudas y disminución con el uso crónico
Ventilación	Estimulada con dosis pequeñas y disminuida con dosis mayores
Broncodilatación	Tos, pero se desarrolla tolerancia
Obstrucción de vía aérea	Debido al uso crónico (fumado)
<b>Otros</b>	
Ojos	Disminución de la presión intraocular
Sistema Inmunológico	Alteración en la actividad bactericida de los macrófagos de los pulmones y bazo
Sistema Reproductivo	Disminución del número y motilidad de los espermatozoides en varones, en las mujeres supresión de la ovulación, efectos complejos sobre la secreción de prolactina, incremento de riesgos obstétricos

Fuente (34): Adaptado de Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. *Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anaesthesia. 2001;56(11):1059-68.*



A partir de la molécula del THC, se ha sintetizado un grupo de análogos sintéticos en el laboratorio: nabilona y el naboctato. (17) (37).

El CBD es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos (17)

A diferencia del  $\Delta$ 9-THC, el Cannabidiol (CBD) no actúa ni en el receptor CB1 ni CB2 y carece de efecto psicotrópico (40). Se ha reportado que el CBD produce:

- Efectos en varios otros sistemas no endocannabinoides.
- Bloquea el transportador de equilibrio de nucleósidos (ENT).
- Bloquea el receptor huérfano acoplado a proteína G (GPR55).
- Bloquea el canal receptor potencial transitorio de melastatina tipo 8 (TRPM8).
- Aumenta actividad del receptor 5-HT<sub>1a</sub>, los receptores de glicina  $\alpha$ 3 y  $\alpha$ 1.
- Actúa en el canal receptor de potencial transitorio de ankyrin tipo 1 (TRPA1).
- Tiene un efecto bidireccional en el calcio intracelular.

El CBD tiene efectos reconocidos en la disminución del número de convulsiones refractarias (resistentes) a anticonvulsivantes comunes, posee efectos antipsicótico y ansiolítico en modelos animales. La información publicada por Devinsky ha demostrado la efectividad del Epidiolex (aceite 99.9% puro de Cannabidiol CBD) en la disminución de las convulsiones refractarias en pacientes pediátricos portadores de síndromes de Dravet o Lennox-Gastaud. (41) (42) (43) (44)

## 5. Aplicaciones de derivados cannábicos en Medicina paliativa

Dos son los componentes de uso en medicina paliativa obtenidos de la Cannabis sativa:  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y el Cannabidiol (CBD).

Existe evidencia concluyente o sustancial de que los cannabinoides THC, CBD o ls combinaciones de ambos cannabinoides son efectivos en el tratamiento paliativo de:

- Dolor neuropático crónico en enfermedades terminales graves como cáncer metastásico (45) (46)
- Espasticidad asociada a esclerosis múltiple resistente a todas las terapias e intervenciones estándar bajo supervisión médica experta; (47) (45)
- Náuseas y vómitos intratables asociados con la quimioterapia, a pesar del uso de regímenes antieméticos estándar bajo supervisión médica especializada; (47) (45)
- Epilepsia severa, refractaria (resistente al tratamiento) que no ha respondido al tratamiento estándar con medicamentos anticonvulsivos bajo supervisión médica experta en pacientes con síndrome de Dravet y Lennox-Gastaud. (47) (45) (48)

Otros usos potenciales de derivados cannábicos en otras entidades clínicas como:

- Antiinflamatorio – artritis reumatoide (no comprobado=NC)
- Enfermedad de Parkinson (NC)
- Autismo (NC)
- Diarrea (enfermedad de Crohn) (NC)
- Glaucoma
- Distrofia (NC)
- Bloqueo de la memoria negativa en el desorden de estrés postraumático (NC)
- Mejora del apetito en pacientes con Sida (NC)
- Tratamiento enfermedad de Huntington (NC)
- Reducción del tamaño del infarto cerebral (NC)
- Tratamiento adyuvante en cáncer de próstata (NC)

El uso en estas entidades clínicas se encuentra aún en investigación y no cuentan todavía con evidencia suficiente para su uso autorizado o su incorporación a las guías terapéuticas de uso de medicamentos basados en Cannabis. (45) (46) (48)

Bajo la ley de cannabis medicinal y su reglamento no es aceptado el uso de cannabis herbal fumado con fines medicinales en el Perú, Chile y otros países.

La inhalación del humo es la forma de cannabis más empleada por los usuarios recreativos y puede contener una gran variedad de cannabinoides con distinta potencia y en diferente proporción (49) (50) (51). Los pacientes que utilizan cannabis herbal han reportado utilizarlo para tratar múltiples síntomas; los más comunes son los problemas de sueño, dolor y ansiedad, y lo perciben como una medida efectiva para aliviar los síntomas en diferentes condiciones médicas (52). Sin embargo, la cantidad de estudios realizados con cannabis herbal para determinadas condiciones es escasa y la mayor cantidad de estudios evalúan los cannabinoides sintéticos y derivados de cannabis.

### 5.1 Los medicamentos a base de Cannabis

Revisiones sistemáticas, narrativas y estudios primarios han evaluado distintos cannabinoides dentro de los que se encuentran las presentaciones orales de extractos de grado farmacéutico en forma líquida o en tabletas (p.e.: nabiximols), derivados sintéticos o semisintéticos y cannabis en su forma natural y administrado mediante la inhalación del humo de las hojas y flores al ser quemadas o vaporizadas (53).

Los principios activos utilizados en aplicaciones médicas incluyen al THC y al CBD. Su administración a los pacientes incluye extractos de la planta de Cannabis (aceite de Cannabis,.) y el empleo en algunos países de vaporizadores de productos secos (inflorescencias de cannabis Ej: Avidekel®), y un grupo de medicamentos comerciales entre los que se incluyen el aceite de cannabis de alta pureza (Epidiolex®) y otros medicamentos que se muestran en la Tabla 2:

El THC sintético (dronabinol, Marinol®) fue aprobado en EE.UU. para la reducción de las náuseas y los vómitos post quimioterapia por cáncer. Esta es también para administración oral (cápsulas con 10 mg de THC). El inicio de los efectos es más tardío con respecto al THC fumado, las concentraciones pico son menores y la duración de los efectos farmacodinámicos es extendida (54). Está clínicamente indicado para contrarrestar las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia y que no han respondido a las terapias antieméticas convencionales, y para estimular el apetito en pacientes con VIH/SIDA afectados por el síndrome de emaciación.

Se comercializa en EE.UU. bajo el nombre comercial de Marinol® y Syndros® (10). La Nabilone, análogo sintético de  $\Delta^9$ -THC. Se prescribe para indicaciones similares a dronabinol®. Se comercializa en EE.UU. bajo el nombre comercial de Cesamet® (55) (56)

El Nabiximol. (Sativex®) es un extracto de etanol de cannabis compuesto de  $\Delta^9$ -THC y CBD en una proporción aproximada de uno a uno. El Nabiximol se administra como un spray sublingual que muestra una biodisponibilidad similar a la de productos administrados por vía oral y que está libre del efecto del primer paso metabólico (57). El Nabiximol está indicado en el alivio sintomático de la esclerosis múltiple y como tratamiento analgésico paliativo en pacientes con cáncer. Esta forma contiene 2.5:2.7 de cannabidiol (CBD) y Dronabinol® (57). En septiembre de 2016, el producto farmacéutico fue puesto a la venta en 15 países, incluyendo Canadá, Alemania, Italia, España, el Reino Unido y ha sido aprobado en 12 más, pero no en los EE.UU. Se conoce con varios nombres comerciales fuera de EE.UU. (Sativex® y Mevatyl®) (58)

Aceite de Cannabidiol (CBD, Epidiolex®, 100 mg CBD/mL). En 2013 la FDA permitió nuevos estudios de drogas en investigación de, un aceite de CBD concentrado (Epidiolex®: 99% CBD y <0.1% THC), desarrollado por la empresa inglesa GW Pharmaceuticals, como un medicamento anti-convulsivo para los síndromes Dravet y Lennox-Gastaut, en respuesta a la necesidad urgente expresada por los padres de niños con epilepsia intratable (10) (59). Los estudios han demostrado que el Epidiolex es seguro y eficaz en niños de menos de 2 años de edad por lo que la FDA aprobó el 24/06/2018 el uso del Epidiolex en niños con estos síndromes. Se puso a la venta en USA bajo receta médica en septiembre de 2018. (48)

Se viene ensayando la vía de administración transdérmica de cannabinoides (THC) en forma de emulsión o de parche. La absorción transdérmica está libre del efecto del primer paso metabólico hepático. Esta forma de presentación permite una dosificación prolongada reduciendo el potencial de abuso. Por vía transdérmica, el estado estacionario en plasma se alcanza a las 1,4 horas y se mantiene por cerca de 48 horas (57).

<b>Tabla 2.</b> Derivados del Cannabis utilizados para fines medicinales			
	<b>Sustancia</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Descripción</b>
Compuestos Derivados del Producto Natural	Cannabidiol (CBD)	Cápsula oral Aerosol oromucoso	Canabinoides extraídos de la planta de Cannabis
	Cannabis	Múltiple	Múltiples cannabinoides activos
	Cannador	Cápsula oral	THC y CBD a partir de extracto de Cannabis
	Epidiolex® (FDA aprobado 25/06/2018)	Aceite	Concentrado CBD de extracto de Cannabis
	Nabiximol (Sativex®) (FDA vía rápida)	Aerosol oromucoso	THC y CBD de dos variedades de plantas de Cannabis.
	Tetrahidrocannabinol (THC)	Cápsula oral	Canabinoides activos de la planta de Cannabis
	THC/CBD	Cápsula oral Fumar Aerosol oromucoso	Combinación de cannabinoides
Compuestos sintéticos	Acido Ajulemico (AjA) (FDA – activo de ensayo Fase II)	Cápsula oral	Canabinoide sintético no psicoactivo.
	Dronabinol (Marinol®; Syndros®) (Aprobado por la FDA)	Cápsula oral	THC sintético
	Nabilone (Cesamet®) (Aprobado por la FDA)	Cápsula oral	Análogo sintético cannabinoide-THC

Fuente: Adaptado y traducido de: National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>

Una amplia selección de productos derivados del cannabis también están disponibles en forma de suplementos alimenticios y aperitivos, bebidas, productos de salud y belleza (10). Debe advertirse a los usuarios, que los suplementos alimenticios, bebidas muchos “productos de salud” y productos de belleza no son medicamentos bajo la definición de la FDA de los Estados Unidos, por lo que su uso en pacientes enfermos no es recomendable.

### 5.2 Los efectos adversos del Tetrahidrocannabinol (THC)

Friedman y Devinsky refieren en su artículo del 2015,

los efectos adversos del THC y similares sintéticos aplicados en varios estudios que incluían el uso de las siguientes sustancias:

- Cannabis fumado (recreacional).
- Cannador® (Society for Clinical Research, Alemania; 2:1 ratio de  $\Delta^9$ -THC y cannabidiol).
- Nabixomols (Sativex®, GW Pharmaceuticals; 1:1 ratio de  $\Delta^9$ -THC y cannabidiol).
- Análogos sintéticos de  $\Delta^9$ -THC:
- Dronabinol (Marinol®, Unimed Pharmaceuticals).
- Nabilone (Cesamet®, Valeant Pharmaceuticals).

Los efectos colaterales de corto plazo incluyen: alteración de la memoria, juicio y performance motora. Los efectos adversos observados con la administración de THC o derivados sintéticos incluyen náuseas, debilidad, cambios de humor, psicosis, alucinaciones, ideación suicida, vértigo, rechazo a la luz, fatiga, sentimiento de intoxicación. (60):

En presencia de altos niveles de THC se observa riesgo de psicosis y de sufrir accidentes de tránsito, adicción, alteraciones cognitivas, disminución de la motivación. Adicionalmente, el tratamiento basado en cannabis con  $\Delta 9$ -THC puede tener efectos irreversibles en el desarrollo cerebral en niños y adolescentes, con disminución del score del índice IQ (60).

Los efectos colaterales y adversos de los derivados sintéticos del THC son similares a los del THC, por lo que no se analizan en detalle, por seguir los mismos mecanismos de producción. A continuación, se revisan los efectos colaterales y adversos del CBD y los del THC.

### 5.3 Los efectos adversos y las interacciones medicamentosas del Cannabidiol (CBD)

El Cannabidiol (CBD) es el mayor componente no psicotrópico de la planta *Cannabis sativa*. Es un cannabinoide no tóxico en células no transformadas, con propiedades ansiolíticas, antipsicóticas, antieméticas y propiedades antiinflamatorias. (61) Recientemente se ha confirmado sus propiedades anticonvulsivantes en seres humanos. (42)

Los efectos colaterales del uso del CBD fueron escasos e incompletos hasta finales de la primera década del presente siglo. Machado reportó en 2008 (62):

- Inhibición del metabolismo hepático.
- Interacción metabólica con otros anticonvulsivantes.
- Alteraciones de la viabilidad in vitro de células.
- Disminuye la capacidad de fertilización.
- Disminuye la actividad de p-glicoproteína 1 (Pgp) y otros transportadores de drogas. La Pgp (también conocida como multidrug resistance protein 1, MDR1), una proteína de eflujo presente en las células del hígado, páncreas, colon, riñón, yeyuno y capilares endoteliales cerebrales, responsable de la resistencia a muchos fármacos y que funciona como

transportador en la barrera hematoencefálica

Es recién en esta década con la obtención de extractos altamente purificados de CBD, que se ha obtenido un producto farmacéutico de CBD de alta pureza (Epidiolex®, un extracto purificado que contiene 99% de cannabidiol y menos de 0.1% de  $\Delta 9$ -THC producido por la empresa inglesa GW Pharmaceuticals). Con este producto se han realizado estudios multicéntricos buscando determinar la eficacia en convulsiones refractarias, así como los efectos colaterales y adversos del CBD.

Los efectos adversos se presentaron en 3% de 214 pacientes de epilepsia refractaria que recibieron Epidiolex® (42) (63). Se reportó una disminución de 37% mensual de las convulsiones refractarias en los pacientes tratados con este aceite de cannabis.

Una revisión sobre los efectos colaterales en estudios in vivo en modelos animales y seguridad del CBD fue publicada por Machado y col. (2011), que incluyeron:

- inhibición del metabolismo hepático de drogas
- Cambios en el contenido de citocromo P450 hepático y la expresión génica de P450.
- Disminución del metabolismo de testosterona
- tremor, hipopnea, hiperpnea, convulsiones, emesis, bradicardia, cambio en el peso del hígado corazón, riñón y testículos.
- Inhibición de la espermatogénesis.

Devisnky y col. reportaron en 2016 los resultados de un estudio abierto realizado en el periodo enero 2014 a enero 2015, obtenidos por un consorcio de diez centros de epilepsia en un estudio abierto destinado a evaluar la seguridad y tolerabilidad del Epidiolex® así como su eficacia para controlar las convulsiones refractarias en 214 pacientes: 162 pacientes se incorporaron al grupo de seguridad y tolerabilidad, y 137 al grupo de eficacia. En el grupo seguridad 33 (20%) pacientes tuvieron síndrome de Dravet y 31 (19%) síndrome de Lennox-Gastaud. Los datos de Devinsky (2016) fueron incluidos en la revisión sobre el estado actual y prospecto de preparaciones de CBD publicado por Fasina *et al.* en el mismo año. (42) (63)

Se presentaron efectos adversos en 128 (79%) de 162 pacientes en el grupo seguridad, que incluyeron:

- Somnolencia (n=41 [25%]),
- Disminución del apetito (n=31 [19%])
- Diarrea (n=31 [19%])
- Fatiga (n=21 [13%]),
- Convulsión (n=18 [11%]).

Cinco pacientes descontinuaron el tratamiento por efecto adverso severo (3%). El sexto paciente continuó con el tratamiento.

En el grupo de estudio de eficacia se reportaron 48 pacientes con efectos adversos (30%), incluyendo una muerte aparentemente no relacionada con el estudio. Veinte (12%) pacientes presentaron reacciones adversas severas posiblemente relacionadas el uso de la CBD; la reacción adversa más frecuente fue el estatus epiléptico, con nueve pacientes (12%).

Entre los efectos adversos reportadas por Greenwich Biosciences en junio de 2018 a la FDA se incluyen: somnolencia; disminución del apetito, diarrea, incremento de las transaminasas, fatiga, malestar general y astenia, erupción cutánea, insomnio, desorden del sueño, y sueño de pobre calidad, e infecciones. (59)

Las interacciones del CBD en el uso a mediano y largo plazo son múltiples y algunas son peligrosas para los pacientes. (59) (64).

Ujváry I y Hanus L (2016) revisaron la formación de los metabolitos del CBD, su rol biológico y potencial terapéutico. Estos autores indican que la interacción droga-droga debe ser tomada en cuenta en el uso concomitante de CBD con otros fármacos. Una interacción debida a la disminución del metabolismo de los barbitúricos (como el fenobarbital y secobarbital) y la fenazona (antipirina). Se ha reportado un marcado incremento de la biodisponibilidad y prolongación del tiempo de vida media del hexobarbital. (64)

Stout y Cimino (2014) revisaron extensamente el rol de cannabinoides exógenos como sustratos, inhibidores e inductores de Citocromo P450 humano (65), Zendulka (2016) reporto las interacciones entre el citocromo P450

y los cannabinoides principales (66) y Ujváry & Hanuš (2016) reportaron que en el uso prolongado de CBD se observa la inducción de varias enzimas del citocromo P450 hepáticas (CYP3A, CYP2B1096, CYP1A1, CYP2B10). El empleo de inductores del citocromo P450 en forma concomitante con el CBD (p.e.: rifampicina y ketoconazol) reducen significativamente el pico plasmático de CBD. El uso concomitante de CBD y clobazam incrementa los niveles plasmáticos de clobazam por inhibición del metabolismo vía las enzimas CYP3A4 y CYP2C19 (64). Esta interacción condiciona la existencia de mayores niveles del clobazam en sangre y la aparición de intoxicación por este medicamento.

Se ha reportado la ocurrencia de injuria hepatocelular por Epidiolex®, acompañada de elevación de las transaminasas. El uso concomitante de Valproato y altas dosis de Epidiolex® incrementa el riesgo de elevación de las transaminasas. (59)

Greenwich Biosciences recomienda en 2018, acerca de las interacciones del Epidiolex con agentes que alteran el citocromo P450:

- Considere reducir la dosis de Epidiolex en uso concomitante de inhibidores moderados y potentes de CYP3A4 o CYP2C19. (Ej: fluconazol, ritonavir, antibióticos macrólidos como la Eritromicina y derivados, azoles antigungicos como el ketoconazol y el itraconazol, ciprofloxacina, metronidazol, Verapamilo y fluoxetina y otros)<sup>2</sup>
- Considere incrementar la dosis de Epidiolex en presencia de inductores potentes de CYP3A4 o CYP2C19 (fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, y Topiramato y otros)<sup>2</sup>
- Considere la reducción de drogas que son sustrato de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, CYP2C9, y CYP2C19 (Ej: Clobazam)
- Puede ser necesario considerar el ajuste de la dosis de Epidiolex en presencia de sustratos de CYP1A2 (Ej: cafeína, fenacetina, teofilina, naproxeno, Propranolol) y CYP2B6 (Mefenitoina, testosterona, diazepam, y derivados cumarínicos)<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Los fármacos fueron incluidos por el autor como ejemplos

#### **5.4 Los efectos adversos del uso combinado de Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD) (Nabiximol)**

Los efectos adversos más frecuentemente observados en los diferentes ensayos clínicos realizados con compuestos cannabinoides incluyen mareos, fatiga, sequedad de boca, debilidad muscular, dolor muscular y palpitaciones. Con menor frecuencia también se ha descrito la aparición de desorientación, sensación de embriaguez, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, descoordinación motora, náuseas, hipotensión, estreñimiento, visión borrosa, disforia, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones. (67)

En relación a la seguridad se recolectó información de varios estudios alcanzando 1619 pacientes que recibieron cannabinoides para tratamiento del dolor y tremor y espasticidad en esclerosis múltiple dentro de un estudio de seguridad. De ellos el 6.9% de pacientes se retiraron del estudio por efectos adversos (3 veces más que el placebo) (60):

Canoe.com reporta los siguientes efectos colaterales del Nabiximols (Sativex®): dolor abdominal (estómago, cambios del apetito (incremento o disminución), problemas de balance, sensación quemante en la boca, estreñimiento o diarrea, tos, mareos, somnolencia, boca seca, olvido o baja concentración, cambios del humor, náusea, ataques de pánico, dolor de garganta, dolor o sensación de escozor en la boca, sensación de giro, cansancio, problemas para dormir, problemas para orinar, sabor inusual en la boca, debilidad. (68)

Los principales efectos adversos descritos para el Nabiximol (Sativex®): ansiedad, cambios de la presión sanguínea, visión borrosa, confusión, dificultad para orinar, desmayo, caídas o dificultad con el equilibrio, alucinaciones (visuales, auditivas, o sentir cosas que no existen) o tener ideas extrañas, intoxicación (sensación de estar ebrio; por ej., dificultad para prestar atención, mareos, somnolencia, desorientación, cambios de humor, sensación de irrealidad, o una sensación de felicidad general o un "subidón", como risa fácil o conciencia elevada) llagas en la boca, taquicardia, signos de depresión (por ejemplo, baja concentración, cambios en el peso, cambios en el sueño, disminución del interés en las actividades, pensamientos de suicidio), dificultad para hablar, paranoia. (68)

#### **6. Algunas recomendaciones acerca del uso de cannabinoides en medicina**

MacCallum y Russo publicaron recientemente algunas recomendaciones para el uso de cannabis medicinal (69):

- Comience lento, continúe con dosis pequeñas y manténgase a dosis bajas
- Si usa THC, los efectos adversos fatiga, taquicardia, sequedad de boca son evitables si usa dosis bajas y la titulación es baja. Use preferentemente vaporización.
- Uso de derivados ricos en CBD y bajos en THC pueden mejorar calidad de vida, control de síntomas y función con pocos efectos adversos (convulsiones refractarias, aceite de cannabis)

Kalant y Poranth (2016) (70) indican que está contraindicado utilizar tratamiento con Cannabis o derivados cannábicos como el THC en :

- Mujeres en gestación. Los cannabinoides y otros componentes de la planta cruzan barrera placentaria y pueden producir daño en el feto.
- Mujeres en periodo de lactancia. Los cannabinoides se excretan por la leche materna y pueden intoxicar al lactante
- Niños y adolescentes. Los derivados del cannabis (THC) tienen severos efectos en varios aspectos del desarrollo mental y cerebral, y la cognición. El CBD no tiene esos efectos adversos
- Pacientes con historia de uso problemático de drogas (alcohol, drogas de prescripción o ilícitas)
- Pacientes con historia personal o familiar de Psicosis (THC)
- Pacientes con enfermedad preexistente de corazón y/o arterias coronarias

#### **7. Comentarios finales**

Los derivados del Cannabis no son una panacea en medicina, no tienen efectos curativos en ninguna enfermedad y tampoco se emplean para tratar numerosas enfermedades. Los cannabinoides THC, CBD o sus combinaciones solo tiene efectos paliativos en un número reducido de entidades clínicas: dolor crónico neuropático en enfermedad crónica terminal, náuseas

y vómitos intratables post quimioterapia del cáncer, espasticidad en la esclerosis múltiple y convulsiones refractarias en Síndromes de Dravet y Lennox- Gastaud. El riesgo de enfermedad psiquiátrica severa (psicosis, depresión mayor, síndrome de pánico) y otros efectos adversos siempre está presente en los pacientes medicados con THC. El CBD aunque con pocos efectos adversos leves, tiene numerosas posibilidades de interacción medicamentosa metabólica con otros anticonvulsivantes de primera línea y numerosos otros fármacos que se metabolizan a través de diferentes citocromos P450.

Existe un nivel importante de desinformación a nivel médico en el Perú, sobre los usos de derivados de cannabis y medicamentos cannábicos, por lo que es importante la regulación del uso de derivados del cannabis con fines medicinales por médicos y pacientes, así como una amplia labor de difusión de sus usos y efectos benéficos, colaterales y adversos en los médicos tratantes. Es indispensable la publicación del Reglamento de la ley de Cannabis medicinal en el Perú.

## Referencias

1. Abel E. Marijuana - The First Twelve Thousand Years [Internet]. Schaffer Library of Drug Policy. 1980 [cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://druglibrary.org/schaffer/hemp/history/first12000/abel.htm>
2. Venegas Silva V. Legalización de la marihuana, la libertad que amenaza la salud pública. *Rev Chil Pediatría*. 2014;85(6):653–657.
3. Zavaleta A, Salas M, Rojas M. La Aplicación de la Convención Única de las Naciones Unidas de 1961 y los Usos Medicinales de Derivados del Opio, Hoja de Coca y Marihuana. 1st ed. Lima, Centro de Información y Educación para la Prevención del Abuso de Drogas; 2016.
4. Curran V, Wiffen P, Nutt DJ, Scholten W. Cannabis and Cannabis Resin, Pre-review Report - A document prepared for the World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eight Meeting [Internet]. Ginebra: DrugScience; 2016 [cited 2017 Mar 27] p. 78. Available from: <http://www.drugscience.org.uk/assets/WHOcannabisreport.pdf>
5. Zavaleta A. Consumo, pp: 71-86. In: Tapia L, editor. El Problema de las drogas 2015. Lima: Cedro; 2015. p. 174.
6. Zavaleta A, Tapia L, Chávez V, Vértiz R. Epidemiología de drogas en población urbana peruana: Encuesta en hogares 2017. Lima: Cedro; 2017. 44 p.
7. Sarubbo L. Alteraciones de la memoria producidas por el uso de marihuana. *Rev Psiquiatr Urug*. 2009;73(1):83–98.
8. Li H-L. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot*. 1973;28(4):437–448.
9. Leal-Galicia P, Betancourt D, Gonzalez-Gonzalez A, Romo-Parra H. [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*. 2018 Aug 16;67(4):133–40.
10. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 27]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>
11. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):153–157.
12. Musto, David F. History of the Marihuana Tax Act of 1937 [Internet]. 1972 [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/history/mustomj1.html>
13. Bifulco M, Pisanti S. Medicinal use of cannabis in Europe. *EMBO Rep*. 2015;e201439742.
14. Grotenhermen F, others. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1(1):10–14.
15. Lu H-C, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516–525.
16. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(2):110–7.
17. González S, Onintza Sagredo, Gómez M, Ramos JA. Química y metabolismo de los cannabinoides. In: Guía Básica sobre los Cannabinoides [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC); 2002 [cited 2017 Mar 27]. p. 13–22. Available from: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
18. Begg M, Pacher P, Bátikai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo FM, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther*. 2005;106(2):133–145.
19. Fraguas-Sánchez A, Fernández-Carballido A, Torres-Suárez A. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *Real Acad Farm*. 2014;80(3):555–77.
20. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86(8):1646–7.
21. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodríguez E, Hanuš LO. Cannabidiol – Recent Advances. *Chem Biodivers*. 2007 Aug;4(8):1678–1692.

22. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21–47.
23. Sun Y, Bennett A. Cannabinoids: a new group of agonists of PPARs. *PPAR Res* [Internet]. 2007 [cited 2017 Mar 27];2007. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2007/023513/abs/>
24. Rodríguez U, Carrillo E, Soto E. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. *Elementos.* 2005;60(12):3.
25. Pazos A, Mato S. Farmacología de los receptores para cannabinoides. In: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC); 2002 [cited 2017 Mar 27]. p. 33–42. Available from: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
26. Benyamina A, Kebir O, Blecha L, Reynaud M, Krebs M-O. CNR1 gene polymorphisms in addictive disorders: a systematic review and a meta-analysis. *Addict Biol.* 2011 Jan;16(1):1–6.
27. Zhang P-W, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, et al. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry.* 2004 Oct;9(10):916–31.
28. Romero J. Distribución del sistema endocannabinoide en el organismo. In: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC); 2002 [cited 2017 Mar 27]. p. 67–72. Available from: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
29. Ramesh D, D'Agata A, Starkweather AR, Young EE. Contribution of Endocannabinoid Gene Expression and Genotype on Low Back Pain Susceptibility and Chronicity. *Clin J Pain.* 2018 Jan;34(1):8–14.
30. Berrendero F. Elementos que forman el sistema cannabinoide endógeno. In: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC); 2002 [cited 2017 Mar 27]. p. 23–32. Available from: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
31. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J.* 2006;8(2):E298–E306.
32. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes.* 2005. 2006 Apr;30 Suppl 1:S13-18.
33. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev.* 2010 Dec;62(4):588–631.
34. Alexander SP, Christopoulos A, Davenport AP, Kelly E, Marrion NV, Peters JA, et al. THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol.* 2017 Dec;174 Suppl 1:S17–129.
35. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007 Nov;152(5):567–75.
36. Morales P, Reggio PH. An Update on Non-CB<sub>1</sub>, Non-CB<sub>2</sub> Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):265–73.
37. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161–202.
38. Pazos A, Mato S. Farmacología de los receptores para cannabinoides. In: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC); 2002 [cited 2017 Mar 27]. p. 33–42. Available from: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
39. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* 2001;56(11):1059–1068.
40. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55(6):791–802.
41. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):791–802.
42. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016 Mar 1;15(3):270–8.
43. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 17;378(20):1888–97.
44. Zornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans—the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals.* 2012;5(5):529–552.
45. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, Board on Population Health and Public Health Practice, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017 [cited 2017 Mar 1]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/24625>



46. Greydanus DE, Hawver WK, Greydanus MM, Merrick J. Marijuana Current concepts. *Front Public Health*. 2013;1 (article 42):1–15.
47. The Health Products Regulatory Authority. Cannabis for Medical Use - A scientific Review [Internet]. 2017. 81 p. Available from: <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/02/Hpra-Report-FINAL.pdf>
48. Traynor K. FDA approves first plant-derived Cannabis product. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2018 Aug 1;75(15):1088–9.
49. O'Connell TJ, Bou-Matar CB. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001–2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm Reduct J*. 2007;4(1):16.
50. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot*. 2004;91(6):966–975.
51. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther*. 2001;1(3–4):103–132.
52. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545–554.
53. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. Cannabis for therapeutic purposes: Patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy*. 2013 Nov;24(6):511–6.
54. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1770–1804.
55. Valeant Pharmaceuticals International CM CA 92626, USA. CESAMETTM (nabilone) Capsules For Oral Administration [Internet]. FDA. Access data NDA 18-677/S-011 Page 3. 2006. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf)
56. Canadian agency for drugs and technologies in health. RC0306-000 Nabilone for chronic pain [Internet]. CADTH. Evidence driven. 2011. Available from: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/oct-2011/RC0306-000%20Nabilone%20for%20chronic%20pain.pdf>
57. Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, et al. Medical marijuana in the workplace: challenges and management options for occupational physicians. *J Occup Environ Med*. 2015;57(5):518.
58. DrugBank.ca. Nabiximols [Internet]. DrugBank. 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14011>
59. Greenwich Biosciences. EPIDIOLEX® (cannabidiol) oral solution [Internet]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf)
60. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1048–58.
61. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1;6(4):237–49.
62. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 Sep 1;17(5):431–43.
63. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*. 2016 Jul;36(7):781–96.
64. Ujváry I, Hanuš L. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):90–101.
65. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014 Feb;46(1):86–95.
66. Zundulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab*. 2016;17(3):206–26.
67. Callado I, Meana J, Grau L, Gonzalvo L. 1.4. Cannabis. In: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M, editors. 2nd ed. Madrid: Enfoque Editorial SC; 2011. p. 450–7.
68. Canoe.com. Sativex - Uses, Side Effects, Interactions - Canoe.com [Internet]. C health. 2018 [cited 2019 Nov 3]. Available from: <https://chealth.canoe.com/drug/getdrug/sativex>
69. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018;49:12–9.
70. Kalant H, Porath-Waller A. 5. Clearing the smoke on Cannabis. Medical Use of Cannabis and cannabinoids. – An Update [Internet]. 1st ed. Ottawa: Canadian Centre on substance abuse; 2016. 20 p. Available from: <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-04/CCSA-Medical-Use-of-Cannabis-Report-2016-en.pdf>